

## 190. Über Steroide und Sexualhormone.

(46. Mitteilung<sup>1)</sup>).

### Synthetische Versuche mit $\alpha, \beta$ -Diacetyl-äthylen

von M. W. Goldberg und P. Müller.

(2. XI. 38.)

In einer vor kurzem publizierten Arbeit beschreibt *Robinson*<sup>2)</sup> eine neuartige Synthese von 3-Keto-cyclopenteno-phenanthren-Derivaten. Zwischenprodukte dieser Synthese sind geeignete substituierte 1,4-Diketone



die unter Wasserabspaltung in Cyclopentenon-Derivate übergeführt werden. *Robinson* bemerkt dazu, dass solche 1,4-Diketone noch nicht zur Herstellung von Cyclopentenon-Derivaten benützt worden sind.

Wir haben bei unseren Versuchen zur Synthese von Östron-ähnlichen Verbindungen ebenfalls 1,4-Diketone hergestellt. Wir gingen von der Beobachtung aus, dass das  $\alpha, \beta$ -Diacetyl-äthylen (I) sich leicht an Diene anlagern lässt und dass die auf diese Weise zugänglichen 1,4-Diketone unter Wasserabspaltung in Keto-cyclopenteno-Derivate übergehen. Obwohl es sich bei unseren Versuchen um einen ganz anderen als den von *Robinson* eingeschlagenen Weg handelt und die Arbeit noch nicht abgeschlossen ist, möchten wir doch schon jetzt einige Teilresultate mitteilen.

Das  $\alpha, \beta$ -Diacetyl-äthylen ist vor einigen Jahren erstmals von *Armstrong* und *Robinson*<sup>3)</sup> aus Acetonyl-aceton durch Dehydrierung mit seleniger Säure hergestellt worden. Sie erhielten dabei eine bei 78° schmelzende einheitliche Verbindung, für welche aus Analogiegründen die *trans*-Konfiguration angenommen wurde. Neuerdings hat *Grundmann*<sup>4)</sup> das gleiche  $\alpha, \beta$ -Diacetyl-äthylen und einige andere symmetrische Diacyl-äthylene durch katalytische Zersetzung der entsprechenden Diazo-ketone gewinnen können<sup>5)</sup>. Die Herstellung nach *Robinson*, die wir zur Erzielung besserer Ausbeuten etwas abgeändert haben, ist jedoch in diesem Falle vorzuziehen.

<sup>1)</sup> 45. Mitteilung *Helv.* **21**, 1394 (1938).

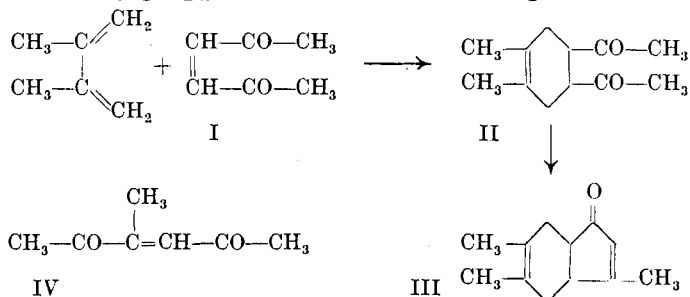
<sup>2)</sup> *R. Robinson*, Experiments on the Synthesis of Substances related to the Sterols, Part XXI, *Soc.* **1938**, 1390.

<sup>3)</sup> *K. F. Armstrong* und *R. Robinson*, *Soc.* **1934**, 1650.

<sup>4)</sup> *C. Grundmann*, *A.* **536**, 29 (1938).

<sup>5)</sup> Die Bildung von  $\alpha, \beta$ -Diacetyl-äthylen aus Diazo-aceton bei der katalytischen Zersetzung mit Kupferpulver und anderen Katalysatoren haben wir schon vor längerer Zeit beobachtet. Die Versuche wurden von *W. Bosshard* und *E. Bernold* ausgeführt.

Das Diacetyl-äthylen ist noch nie zu synthetischen Versuchen benützt worden. Die Anwendbarkeit für Diensynthesen haben wir vorerst am Dimethyl-butadien erprobt, das sich beim Erwärmen in Benzol glatt an Diacetyl-äthylen anlagert, wobei 1,2-Diacetyl-4,5-dimethyl-cyclohexen-(4) (II) entsteht. Es schmilzt scharf bei 36—37° und gibt ein bei 214,5° schmelzendes Di-semicarbazon. Wahrscheinlich liegt eine sterisch einheitliche Verbindung vor, in der die beiden Acetylgruppen sich in *trans*-Stellung befinden.



Beim Erwärmen mit methylalkoholischer Natrium-methylat-lösung geht das 1,2-Diacetyl-4,5-dimethyl-cyclohexen-(4) leicht in das 3,5,6-Trimethyl-4,5,8,9-tetrahydro-indon-(1) (III) über, das wir über sein Semicarbazon vom Smp. 222—223° rein erhalten konnten.

Die Additionsfähigkeit des Diacetyl-äthylens an Diene veranlasste uns zu versuchen, das noch unbekannte  $\alpha, \beta$ -Diacetylpropen (IV) herzustellen, um dessen Brauchbarkeit für die Herstellung von Keto-cyclopenteno-Derivaten mit einer angulären Methylgruppe zu untersuchen. Es gelang uns in der Tat, durch Dehydrierung von  $\alpha, \beta$ -Diacetylpropan mit seleniger Säure eine Substanz zu erhalten, deren Analyse und Eigenschaften für das Vorliegen von Diacetylpropen sprechen. Wir sind zur Zeit mit ihrer genaueren Untersuchung beschäftigt und möchten als vorläufiges Ergebnis die Herstellung eines Anlagerungsproduktes an Dimethyl-butadien erwähnen. Im Gegensatz zum Diacetyl-äthylen, dessen Anlagerung in siedendem Benzol gelingt, mussten wir in diesem Falle die Reaktionstemperatur stark erhöhen. Der im experimentellen Teil beschriebene Versuch wurde bei 150° ausgeführt. Das auf diese Weise gewonnene 1,2-Diacetyl-1,4,5-trimethyl-cyclohexen-(4) (V) war flüssig. Da auch das Diacetylpropen nicht in krystallisierter Form erhalten werden konnte, ist die sterische Einheitlichkeit dieser beiden Verbindungen nicht gesichert.

Neben dem Diacetylpropen entstand bei der Dehydrierung des Diacetylpropans noch eine höher siedende Verbindung, deren Bruttoformel zu  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$  ermittelt wurde. Sie gibt eine tief violettrote Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Für die Konstitution dieser Verbindung konnte durch Abbau mit Ozon, der Diacetyl ergab, ein

Anhaltspunkt gewonnen werden. Es liegt sehr wahrscheinlich das  $\alpha$ -Oxy- $\alpha$ ,  $\beta$ -diacetyl-propen (VI) vor, d. h. die Enolform des 3-Methyl-2, 4, 5-triketo-hexans.



Wir beabsichtigen, die am Beispiel des Dimethyl-butadiens studierten synthetischen Möglichkeiten weiter auszubauen, und sind zur Zeit mit der Herstellung von Keto-cyclopenteno-phenanthren-Derivaten beschäftigt. Über die dabei erzielten Ergebnisse und die Versuche zur Klärung der stereochemischen Fragen werden wir in einer späteren Mitteilung berichten.

Der *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel sind wir für die Unterstützung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

### Experimenteller Teil.

#### $\alpha$ , $\beta$ -Diacetyl-äthylen<sup>1)</sup>.

30 g Acetonyl-aceton werden mit 18 g seleniger Säure in 600 cm<sup>3</sup> Wasser 8 Stunden auf 70° erwärmt. Es wird vom ausgeschiedenen Selen abfiltriert, mit wenig heissem Wasser nachgewaschen, die Lösung mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Äther ausgezogen. Die mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wird eingedampft und der Rückstand 4 mal mit je 50 cm<sup>3</sup> Petroläther (Sdp. 40—70°) ausgekocht. Aus dem Eindampfrückstand der vereinten Petrolätherauszüge erhält man nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Petroläther 6 g eines bei etwa 70° schmelzenden Rohproduktes, das noch etwas Selen enthält und durch weiteres Umkrystallisieren aus Petroläther und Sublimation im Wasserstrahlvakuum gereinigt werden kann. Reines sublimiertes Diacetyl-äthylen schmilzt bei 78° (korr.). Für die anschliessend beschriebene Anlagerung an Dimethyl-butadien genügt jedoch das Rohprodukt.

#### 1,2-Diacetyl-4,5-dimethyl-cyclohexen-(4).

2,5 g Diacetyl-äthylen (1/45 Mol) und 2,2 g 2,3-Dimethyl-butadien-(1,3) (1/36 Mol) werden in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol 6 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluss gekocht. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird der teilweise krystallisierte Rückstand im Vakuum destilliert. Die bei 135° (10 mm) siedende Fraktion wird dreimal aus Pentan umkrystallisiert. Das 1,2-Diacetyl-4,5-dimethyl-cyclohexen-(4) scheidet sich aus der in Kohlendioxyd-Äther stark abgekühlten Pentanlösung in Form von farblosen Blättchen aus, die bei 36—37° schmelzen. Zur Analyse wurde bei Zimmertemperatur im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

3,251 mg Subst. gaben	8,85 mg CO <sub>2</sub>	und	2,68 mg H <sub>2</sub> O
	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C	74,19
		H	9,34%
		Gef. „	74,23
		„	9,22%

<sup>1)</sup> Vgl. *K. F. Armstrong* und *R. Robinson*, *Soc.* **1934**, 1650.

Di-semicarbazon. 0,2 g Diketon werden in einer konzentrierten Semicarbazid-acetat Lösung in Methanol (aus 1 g Semicarbazid-chlorhydrat) bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die nach einem Tag sich aus der Lösung ausscheidenden Krystalle werden aus viel Methanol umkrystallisiert. Smp. 214,5° (korr.) unter Zersetzung.

3,691 mg Subst. gaben 7,41 mg CO<sub>2</sub> und 2,57 mg H<sub>2</sub>O  
 1,710 mg Subst. gaben 0,418 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 730 mm)  
 C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>6</sub> Ber. C 54,52 H 7,84 N 27,25%  
 Gef. „ 54,74 „ 7,79 „ 27,26%

3,5,6-Trimethyl-4,7,8,9-tetrahydro-indon-(1).

1,2 g 1,2-Diacetyl-4,5-dimethyl-cyclohexen-(4) werden mit 60 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Natriummethylatlösung 16 Stunden unter Rückfluss auf dem Wasserbade gekocht. Nach dem Abkühlen wird etwas Eis und die zur Neutralisation benötigte Menge Eisessig hinzugefügt, das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen. Die gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wird eingedampft und das erhaltene Cyclisationsprodukt im Vakuum destilliert. Man erhält 0,9 g eines farblosen, an der Luft sich gelb färbenden Öles, das bei 145° (10 mm) siedet. Es wurde durch Stehenlassen in einer Lösung von Semicarbazid-acetat in Methanol ins Semicarbazon übergeführt, das durch Umkrystallisieren aus Methanol gereinigt wurde. Das Semicarbazon schmilzt bei 222—223° (korr.) unter Zersetzung. Es ist farblos, wird aber am Licht schnell gelbgrün. Beim Mischen mit dem oben beschriebenen Di-semicarbazon vom Smp. 214,5° beobachtet man eine Schmelzpunktserniedrigung.

3,793 mg Subst. gaben 9,33 mg CO<sub>2</sub> und 2,71 mg H<sub>2</sub>O  
 2,867 mg Subst. gaben 0,461 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 730 mm)  
 C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>ON<sub>3</sub> Ber. C 66,92 H 8,21 N 18,01%  
 Gef. „ 67,08 „ 7,99 „ 17,94%

Das Semicarbazon konnte durch Erwärmen mit einer konzentrierten Oxalsäurelösung zersetzt werden. Nach dem Verdünnen mit Wasser nahm man das Keton in Äther auf, wusch die Ätherlösung neutral, trocknete sie und dampfte ein. Das erhaltene 3,5,6-Trimethyl-4,7,8,9-tetrahydro-indon-(1) wurde zur Analyse im Vakuum (10 mm) destilliert. Sdp. 145°.

3,509 mg Subst. gaben 10,50 mg CO<sub>2</sub> und 2,82 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O Ber. C 81,77 H 9,15%  
 Gef. „ 81,60 „ 8,99%

α,β-Diacetyl-isobuttersäure-äthylester.

Zu 2,5 g fein verteiltem Natrium in 85 cm<sup>3</sup> absolutem Äther werden 14,5 g α-Methyl-acetessigester hinzugefügt. Man lässt über Nacht bei Zimmertemperatur fertig reagieren und tropft dann unter Eiskühlung 14 g Chloraceton hinzu. Das Reaktionsgemisch wird

zuerst in Eis und dann bei Zimmertemperatur etwa 20 Stunden stehen gelassen und schliesslich noch 2 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Dann wird vom ausgeschiedenen Kochsalz abfiltriert, der Äther verdampft und das Reaktionsgemisch im Vakuum im Stickstoffstrom fraktioniert. Um ein Zersetzen des Reaktionsgemisches zu vermeiden, ist es zweckmässig, nach dem Abdestillieren von überschüssigem Chloraceton und nicht umgesetztem Methylacetessigester im Wasserstrahlvakuum, das Reaktionsprodukt im Hochvakuum abzutrennen. Zur Reinigung wird nochmals bei 10 mm destilliert, wobei 6,5 g des bei 120—121° siedenden  $\alpha, \beta$ -Diacetyl-isobuttersäure-äthylesters erhalten werden.

5,020 mg Subst. gaben 11,07 mg CO<sub>2</sub> und 3,68 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{10}H_{16}O_4$  Ber. C 59,98 H 8,05%  
 Gef. „ 60,13 „ 8,20%

$\alpha, \beta$ -Diacetyl-n-buttersäure-äthylester.

Da nach den Angaben von *Willstätter* und *Clarke*<sup>1)</sup> der Diacetylbuttersäure-ester nicht in befriedigender Ausbeute erhalten werden konnte, wurde folgende Arbeitsweise eingehalten:

Zu 2,5 g fein verteiltem Natrium in 85 cm<sup>3</sup> absolutem Äther wurden 13 g Acetessigester hinzugefügt. Man liess über Nacht stehen und tropfte hierauf 22,7 g Methyl- $\alpha$ -bromäthyl-keton hinzu. Nach 12-stündigem Kochen auf dem Wasserbade wurde vom ausgeschiedenen Natriumbromid abfiltriert und nach dem Verdampfen des Äthers im Vakuum (10 mm) fraktioniert. Man erhielt nach zweimaligem Destillieren 10,5 g reinen Diacetylbuttersäure-ester, der bei 121—124° siedete.

$C_{10}H_{16}O_4$  Ber. C 59,98 H 8,05%  
 Gef. „ 60,13 „ 8,12%

$\Delta^2$ -3,5-Dimethyl-cyclopenten-1-on-4-carbonsäure-äthylester.

Der nur einmal destillierte  $\alpha, \beta$ -Diacetyl-n-buttersäure-äthylester spaltete nach 4-wöchigem Stehen beim Erwärmen Wasser ab und ging quantitativ in das Cyclopentenon-Derivat über. Das Cyclisationsprodukt wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert. Sdp.<sub>15 mm</sub> 108°.

3,992 mg Subst. gaben 9,62 mg CO<sub>2</sub> und 2,80 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{10}H_{14}O_3$  Ber. C 65,91 H 7,74%  
 Gef. „ 65,72 „ 7,85%

Das Cyclisationsprodukt ist in Alkalien nicht löslich und gibt mit Eisen(III)-chlorid keine Färbung. Es scheint somit einheitlich zu sein, da der isomere  $\Delta^2$ -3,4-Dimethyl-cyclopenten-1-on-5-carbonsäure-äthylester, dessen Bildung ebenfalls denkbar wäre, als  $\beta$ -Ketoester alkalilöslich gewesen wäre und sehr wahrscheinlich auch eine Eisen(III)-chloridreaktion gezeigt hätte.

<sup>1)</sup> *G. Korschun*, B. **38**, 1125 (1905); *R. Willstätter* und *Ch. H. Clarke*, B. **47**, 307 (1914).

$\alpha, \beta$ -Diacetyl-propan<sup>1)</sup>.

Die Herstellung des  $\alpha, \beta$ -Diacetyl-propans durch Verseifung von  $\alpha, \beta$ -Diacetyl-isobuttersäure-ester erwies sich als unzweckmässig, da das Verseifungsprodukt durch Cyclisationsprodukte stark verunreinigt war. Die Verseifung des  $\alpha, \beta$ -Diacetyl-n-buttersäure-esters verläuft leichter. Auch in diesem Falle entstehen neben dem  $\alpha, \beta$ -Diacetyl-propan Cyclisationsprodukte, jedoch nur etwa 10%, so dass es in nachfolgender Weise leicht gelingt, ein analysenreines Präparat zu erhalten:

40 g  $\alpha, \beta$ -Diacetyl-n-buttersäure-äthylester werden mit 150 cm<sup>3</sup> 20-proz. Kaliumcarbonatlösung 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Das Verseifungsprodukt wird mit Äther ausgezogen, die Ätherlösung über Kaliumcarbonat getrocknet, eingedampft und der Rückstand im Vakuum (11 mm) destilliert. Man erhält etwa 19 g des bei 73—77° siedenden Rohproduktes. Dieses wird mit 100 cm<sup>3</sup> Wasser geschüttelt, wobei das Diacetyl-propan in Lösung geht. Die weniger löslichen Cyclisationsprodukte lassen sich durch Zufügen von etwa 15 cm<sup>3</sup> Äther leicht abtrennen. Die wässrige Lösung kann für die nachfolgend beschriebene Dehydrierung direkt verwendet werden. Zur Reindarstellung des Diacetyl-propans wird die wässrige Lösung mit Ammoniumsulfat gesättigt, mit Äther extrahiert, die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp.<sub>11 mm</sub> 73—74°.

3,556 mg Subst. gaben	8,578 mg CO <sub>2</sub>	und	3,034 mg H <sub>2</sub> O
	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C	65,59 H 9,44%
		Gef. „	65,78 „ 9,55%

$\alpha, \beta$ -Diacetyl-propen.

Die oben beschriebene Diacetyl-propan-Lösung wurde mit Wasser auf 480 cm<sup>3</sup> verdünnt und zur Entfernung des gelösten Äthers kurz evakuiert. Dann fügte man 13,5 g seleniger Säure hinzu und erhitzte 2½ Stunden unter Rückfluss. Nach dem Erkalten wurde vom ausgeschiedenen Selen abfiltriert, mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Äther ausgezogen. Der Ätherauszug wurde im Vakuum (10 mm) im Stickstoffstrom fraktioniert. Man erhielt 6 g einer bei 74—85° siedenden Fraktion, die ein Gemisch von Diacetyl-propan und Diacetyl-propen vorstellt, und 1,6 g eines bei 127—133° siedenden Nebenproduktes (vgl. darüber weiter unten). Aus der tiefer siedenden Fraktion konnte durch mehrmalige sorgfältige Fraktionierung das Diacetyl-propen abgetrennt werden. Sdp.<sub>10 mm</sub> 83—84°. Es stellt ein schwach gelb gefärbtes, angenehm riechendes Öl dar, das keine Neigung zur Krystallisation zeigte.

3,340 mg Subst. gaben	8,140 mg CO <sub>2</sub>	und	2,426 mg H <sub>2</sub> O
	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C	66,66 H 7,99%
		Gef. „	66,46 „ 8,13%

<sup>1)</sup> Vgl. M. A. Youtz und P. P. Perkins, Am. Soc. 51, 3511 (1929).

Diacetyl-propen und Diacetyl-äthylen verhalten sich sehr ähnlich. Sie sind wasserlöslich und zeigen keine Eisen(III)-chloridreaktion. Beide Stoffe geben mit Natriumnitroprussiat und etwas Natronlauge eine Rotfärbung, die beim Ansäuern mit Essigsäure nach grün umschlägt. Der Farbumschlag tritt beim Diacetyl-äthylen innert weniger Minuten ein und beim Diacetyl-propen erst in einigen Stunden.

Das bei 127—133° siedende Nebenprodukt wurde nochmals im Stickstoffstrom destilliert. Man erhielt ein bei 135° (15 mm) siedendes tiefgelbes Öl, das sich an der Luft rasch braun färbte.

3,885 mg Subst. gaben 8,462 mg CO<sub>2</sub> und 2,521 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 59,14 H 7,09%  
Gef. „ 59,41 „ 7,27%

Die Analyse deutet auf ein „Oxy-diacetyl-propen“. In der Tat verhält sich die Substanz wie ein Enol und gibt mit Eisen(III)-chlorid eine tief violettrote Färbung.

Eine kleine Menge des „Oxy-diacetyl-propens“ wurde in Chloroform ozonisiert. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser ausgeschüttelt. Aus der wässrigen Lösung erhielt man durch Abdestillieren im Vakuum (tiefgekühlte Vorlage) einen intensiv nach Diacetyl riechenden Anteil. Das Vorliegen von Diacetyl wurde durch die Herstellung des roten Nickel-dimethyl-glyoxims bestätigt. Die neben dem Diacetyl entstehenden Spaltprodukte konnten noch nicht mit befriedigender Sicherheit identifiziert werden. Die Entstehung von Diacetyl als Spaltprodukt deutet auf das Vorliegen von  $\alpha$ -Oxy- $\alpha$ ,  $\beta$ -diacetyl-propen (Enolform des 3-Methyl-2,4,5-triketo-hexans).

#### 1,2-Diacetyl-1,4,5-trimethyl-cyclohexen-(4).

1 g  $\alpha$ ,  $\beta$ -Diacetyl-propen und  $\frac{1}{4}$  g 2,3-Dimethyl-butadien-(1,3) werden in 4 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol 12 Stunden im Bombenrohr bei 150° erhitzt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand im Vakuum unter Stickstoff fraktioniert. Man erhält 0,4 g des bei 141° (10 mm) siedenden 1,2-Diacetyl-1,4,5-trimethyl-cyclohexens-(4).

3,573 mg Subst. gaben 9,793 mg CO<sub>2</sub> und 3,130 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 74,96 H 9,68%  
Gef. „ 74,74 „ 9,78%

Die Analysen sind in der mikrochemischen Abteilung des Instituts (Leitung Privatdoz. Dr. M. Furter) ausgeführt worden.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn.  
Hochschule Zürich.